

<https://helda.helsinki.fi>

Alzheimerin taudin varhainen tunnistaminen

Koivisto, Anne M

2018

Koivisto , A M , Paajanen , T , Rinne , J , Hokkanen , L , Vanninen , R , Herukka , S-K ,
Lötjönen , J & Hallikainen , M 2018 , ' Alzheimerin taudin varhainen tunnistaminen ' ,
Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 24 , Sivut 2519-2528 . <
<https://www.duodecimlehti.fi/lehti/2018/24/duo14670> >

<http://hdl.handle.net/10138/309686>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Anne M. Koivisto, Teemu Paajanen, Juha Rinne, Laura Hokkanen, Ritva Vanninen, Sanna-Kaisa Herukka, Jyrki Lötjönen ja Merja Hallikainen

Alzheimerin taudin varhainen tunnistaminen

Alzheimerin tauti kehittyy kliinisesti oireettoman vaiheen kautta ensin varhaiseen tautiin ja sitten dementiaivaiheisiin. Sen diagnostiset tutkimukset tulisi käynnistää lievien tiedonkäsittelyn muutosten ilmaannuttua. Sairauden toteaminen varhaisvaiheessa edellyttää Alzheimerin taudin eri muotojen ensioireiden tunnistamista sekä tietoa tutkimusmenetelmistä. Tiedonkäsittelyongelmien seulontamenetelminä perusterveydenhuollossa käytetään tarpeeksi herkkiä menetelmiä kuten kognitiivista CERAD-tehtäväsarjaa. Tarvittavat lisätutkimukset, esimerkiksi laaja neuropsykologinen tutkimus, tehdään muistiasiantuntijalääkärin suunnitelman mukaan. Aivojen rakenteellista kuvantamista, ensisijaisesti magneettikuvauksella, suositellaan. Varhaisen Alzheimerin taudin erotusdiagnoosi voi olla vaikeaa, jolloin diagnostiikka voidaan tehostaa muilla biomerkkianalyyseillä. Tällaisia ovat selkäydinnesteen beeta-amyloidi-, tau-, ja fos-tau-proteiinimääritykset sekä FDG-PET ja amyloidi-PET.

Taudinmäärittäystä vaativia tiedonkäsittelyn vaikeuksia esiintyy noin 400 000 suomalaisella. Heistä noin puolella on eri syistä johtuvaa lievää kognitiivista heikentymää (mild cognitive impairment, MCI) eli lieviä vaikeuksia tiedonkäsittelyssä, mutta ei vielä dementia-asteista heikentymistä päivittäisessä toimintakyvyssä. Heistä merkittävällä osalla on varhainen Alzheimerin tauti (1).

Alzheimerin tautiin liittyvät aivomuutokset alkavat ilmaantua vuosia ennen ensimmäisiä tiedonkäsittelyn eli kognition muutoksia. Tauti kehittyikin hiljalleen pitkän oireettoman vaiheen aikana (prekliininen vaihe) varhaiseen Alzheimerin tautiin (prodromaalivaihe). Aivomuutosten ja oireiden lisääntyessä sairaus etenee dementiaivaiheeseen (**TAULUKKO 1**). Alzheimerin taudin oireet voivat ilmaantua työiässäänkin, mutta useimmiten 65 ikävuoden jälkeen. Alzheimerin tauti on yleisempää vanhemmissa ikäryhmissä.

Alzheimerin tauti on mahdollista tunnistaa ja diagnosoida varhaisvaiheessa ennen sairauden dementiaivaihetta (1,2,3). Varhainen tunnistaminen edellyttää terveydenhuollon henkilökunnalta sairauden eri muotojen ensioireiden

tunnistamista, tietoa tutkimusmenetelmistä sekä yhteistyötä. Varhainen tunnistaminen on edellytys oikea-aikaisille hoito- ja tukitoimenpiteille Alzheimerin tautia sairastavan henkilön itsenäisen toimintakyvyn ja elämänlaadun säilyttämiseksi mahdollisimman pitkään (1). Jo lievässä tautimuodossa henkilön elämänlaatu on heikentynyt (4). Hoitoa pyritäänkin kehittämään Alzheimerin taudin varhaisvaiheeseen. Tuoreen LipiDiDiet-tutkimuksen tulosten perusteella varhaista Alzheimerin tautia sairastavilla henkilöillä voitiin ravintovalmisteen avulla hidastaa hippokampuksen kutistumista ja ylläpitää verrokkiryhmää parempaa toimintakykyä arjessa (5). Tulevaisuudessa varhaisdiagnoosi ja uudet varhain aloitetut lääkehoidot toiminevat ehkäisystrategioiden rinnalla tärkeänä muistisairauksien etenemistä ja demensian ilmenemistä viivästyttävänä keinoina (1).

Alzheimerin taudin kliiniset hälytysmerkit – varhainen oiretunnistus ja diagnoosi

Alzheimerin taudissa erotetaan varhaisoireiden perusteella neljä erilaista muotoa: tyypillinen

TAULUKKO 1. Alzheimerin taudin ja muiden muistisairauksien vaikeutta kuvaava terminologia (mukailtu viitteestä 1).

Prekliininen vaihe	Aivomuutoksia, ei kliinisiä oireita. CDR luokka 0
Lievä tiedon- käsittelyn heiken- tymä, MCI	Tiedonkäsittelyn heikkenemä lääkärin tai psykologin toteamana. Lieviä hankaluuksia vaativammissa tehtävissä, ei merkittävää heikkenemistä päivittäisissä, hyvin opituissa toiminnoissa. MCI:n oirekuva ja etiologia vaihtelevat (syynä Alzheimerin tauti, muu muistisairaus, muu sairaus kuten masennus tai normaali ikääntyminen). Muistihäiriöpainotteisessa MCI:ssä 2/3:lla on varhainen Alzheimerin tauti. CDR luokka 0,5
Prodromaalivaihe (varhainen vaihe)	Lievää tiedonkäsittelykyvyn heikkenemää (MCI), joka liittyy Alzheimerin tautiin tai muuhun muisti- sairauteen, ja biologinen merkkiainetutkimus tukee muistisairausdiagnoosia. Monimutkaista päättelyä, monien asioiden yhtäaikaista mielessä pitämistä ja joustavaa tehtävästä toiseen siirtymistä vaativissa töissä vaikeuksia. CDR luokka 0,5
Dementiavaihe	Yhdellä tai useammalla tiedonkäsittelyn osa-alueella objektiivisesti todettu muutos, joka vaikuttaa arkiselviytymiseen. Tiedonkäsittelyn ja toimintakyvyn vaikeusasteen mukaan muistisairauksien dementiavaihe jaetaan: Lievään, CDR luokka 1 Keskivaikeaan, CDR luokka 2 Vaikeaan, CDR luokka 3

MCI = mild cognitive impairment, CDR = Clinical Dementia Rating, muistisairauden vaikeusasteluokitus, CDR luokat 0 (ei muistisairautta), 0,5, 1, 2 ja 3 (vaikea dementia).

amnestinen eli muistipainotteinen tautimuoto, joka käsittää 85 % tapauksista, posteriorinen kortikaalinen atrofia, logopeninen etenevä afasia ja käyttäytymisen oirein alkava, otsalohko-dementiaa muistuttava tautimuoto (6).

Tyypillinen ensioire Alzheimerin taudissa on äskettäin tapahtuneiden tai puhuttujen asioiden muistamisen vaikeudet (episodisen muistin heikentyminen). Ongelmia on sekä uuden oppimisen että mieleen palautuksen tehokkuudessa, koska opitut asiat eivät säily muistissa. Epätyypillisemmissä, usein nuoremmalla iällä alkavissa tautimuodoissa ensioireet voivat ilmetä myös avaruudellisen hahmottamisen tai muun näönvaraisen toiminnan vaikeutumisenä, otsa-ohimolohkorappeuman tapaan käyttäytymisen ja persoonallisuuden muutoksina tai kielellisten toimintojen, kuten puheen tuottamisen tai ymmärtämisen heikentymisenä (7). Joskus toiminnan ohjauksen vaikeudet edeltävät muistioiretta (8). Lievät masennusoireet, epäluuloisuus, apatia ja agitaatio ovat yleisiä jo varhaisessa Alzheimerin taudissa (9). Harvinaisissa tautimuodoissa voidaan todeta myös somaattisia oireita kuten myokloniaa, rigiditeettiä ja kävely- tai tasapainovaikeuksia jo sairauden lievemmissä vaiheissa. **TAULUKOSSA 2** on lueteltu Alzheimerin taudin varhaisoireita.

Erotusdiagnoosiikka masennuksen, työuupumuksen, alkoholin liikakäytön, muiden muistisairauksien, kuten otsa-ohimolohkorappeumien ja verisuoniperäisten tautien välillä voi olla vaikeaa. Esimerkiksi muistipoliklinikan tutkimuksissa olleista työikäisistä noin kahdella kolmasosalla muistivaikeuksien taustalla oli työuupumus, masennus, uniongelmia tai alkoholin käyttö (10).

Alzheimerin taudin ja muiden muistisairauksien varhaistunnistuksen haastetta lisää itse sairastuneen vaikeus tunnistaa kognitiivisia oireitaan tai niiden peittely. Näin ollen läheisten sekä työtovereiden havaitsemat muutokset ovat tärkeitä jatkotutkimusten tarpeellisuuden arvioimiseksi. Muistisairauksien varhaisen tunnistamisen edellytyksenä on oikeaoppisen kliinisen diagnostiikan lisäksi myös se, että potilas ohjautuu terveydenhuollon selvittelyihin ajoissa.

Varhaisen Alzheimerin taudin diagnostiset kriteerit. Ensimmäiset kliiniset oireet ilmaantuvat vähitellen lisääntyen keskimäärin runsaat kolme vuotta ennen kuin todennäköinen Alzheimerin taudin diagnoosi on tehtävissä tavanomaisen diagnostisen NINCDS-ADRDA-kriteeristön mukaan (7). International Working Group (IWG) (12), National Institute on Aging and Alzheimer Association

TAULUKKO 2. Varhaisessa Alzheimerin taudissa havaittavia tiedonkäsittelyn ja toimintakyvyn muutoksia. Oirekuva on yksilöllinen. Mukailtu viitteistä (11,15).

Oire	Esimerkki
Ongelmia töissä	Työtavan muutos, hitaus, tehtäviä unohtuu tai tulee virheitä Ei suoriudu enää tehtävästä, josta ennen suoriutui
Ongelmia monimutkaisten toimintojen suunnittelua, ongelmaratkaisukykyä ja aloittamista vaativissa tehtävissä	Vaativampien taloudellisten tai paperiasioiden hoitamisessa tuen tarve
Uuden asian mieleenpalautus on vaikeutunut	Kysymykset samasta asiasta Ajankohtaisista asioista keskustellessa ”muistiaukkoja”
Toistuva unohtelu	Sovitut tapaamiset kuten kokoukset, puhutut asiat, tuttujen nimet, esineiden paikat (esim. lompakko, puhelin) tai lääkkeiden säännöllinen otto unohtuvat
Vaikeus toimia ohjeiden mukaan	Ohjeita toistettava aiempaa enemmän tai uutta ohjetta ei pysty omaksumaan
Uuden asian oppiminen on vaikeutunut	Uuden teknisen laitteen kuten älypuhelimien tai tietojärjestelmien monipuolisen käytön opettelussa aiempaa enemmän vaikeutta
Puheen ongelmat	Vaikeus sanojen löytämisessä, vaikka lauserakenteet säilyneet, artikulaatio normaalia
Tekstin hahmottamisen vaikeus	Lukemisen vaikeudet ilman silmäperäistä syytä
Havainnoinnin vaikeudet, avaruudellisen hahmottamisen vaikeudet	Tavarat eivät löydy, ovat hukassa, vaikka ne ovat näkösällä Reittien löytäminen ja suunnistaminen vaikeutuneet Autolla ajaessa joutuu joskus miettimään, missä on ja minne menossa
Neuropsykiatriset oireet	Mielialamuutokset, ahdistuneisuus ja apaattisuus
Aloitekyvyn heikkeneminen	Aktiivisuus oma-aloitteisesti hoitaa asioita ja tehtäviä vähentynyt
Sairautentunnottomuus, oireiden kieltäminen	Muistiongelmien vähättely, vaikka läheiset tai työtoverit havaitsevat niitä toistuvasti

(NIA-AA) (13) ja Morris ym. (3) ovat julkaisseet suosituksen diagnostisiksi kriteereiksi, joiden perusteella Alzheimerin tauti on mahdollista diagnosoida varhaisvaiheessa ennen dementiaa. Keskeistä näissä kriteereissä on, että kyseessä on aivosairaus, jonka diagnoosi ei edellytä dementia-asteista kognition tai päivittäisen toimintakyvyn häiriötä. Varhaisen Alzheimerin taudin tyypillistä ja epätyypillisiä muotoja, varsinkin, jos biologiset merkkiainetutkimukset tukevat diagnoosia, tulisi pitää oireisina tauteina.

Tutkimusten järjestäminen

Muistisairauden seulontatutkimukset tulee ohjelmoida, jos henkilö itse, tämän läheiset, työtoverit, esimies tai terveydenhuollon henkilökunta ilmaisee tai havaitsee henkilön tiedonkäsittelyssä **TAULUKOSSA 2** mainittuja ongelmia. Työelämässä olevalla työssä selviytymisen haasteet saattavat liittyä tiedonkäsittelykyvyn muutoksiin. Tutkimuksiin ohjaaminen on tär-

keää, ennen kuin päivittäinen ja sosiaalinen toimintakyky on heikentynyt (8).

Seulontatutkimukset varhaista Alzheimerin tautia epäiltäessä tulee tehdä asianmukaisesti perusterveydenhuollossa, usein yleislääkärin tai työterveyslääkärin ja muistitestien tekemiseen koulutetun hoitajan yhteistyönä. Olisi hyvä, että hoitajalla olisi muistihoitajakoulutus tai vähintäänkin koulutus ja harjaantuneisuutta kognitiivisen CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease) -tehtäväsarjan (14) tekemiseen.

Varhaisdiagnostiikka vaatii muistisairauksien asiantuntemusta. Jos seulontatutkimusten jälkeen Alzheimerin taudin mahdollisuutta ei voida sulkea pois, tutkittava lähetetään lisäselvityksiin muistipoliklinikkaan, neurologille, geriatrille tai muulle lääkärille, jolla on muistisairauksien hoidon erityispätevyys. Työikäisten kohdalla erotusdiagnostiset lisätutkimukset suositellaan tehtävän erikoissairaanhoidon neurologisissa muistipoliklinikoissa (8).

Alzheimerin taudin seulontatutkimukset perusterveydenhuollossa

Oirekuvaus. Huolellinen anamneesi ja kliininen neurologinen status ovat tiedonkäsittelyn pulmien erotusdiagnostiikan kulmakiviä. Selvitetään, esiintyykö tutkittavalla **TAULUKOSSA 2** esitettyjä tiedonkäsittelyn ongelmiin viittaavia piirteitä. Tutkittavan tilanteen kartoitus vaatii hänen itsensä ja aina kun mahdollista, myös läheisen haastattelua.

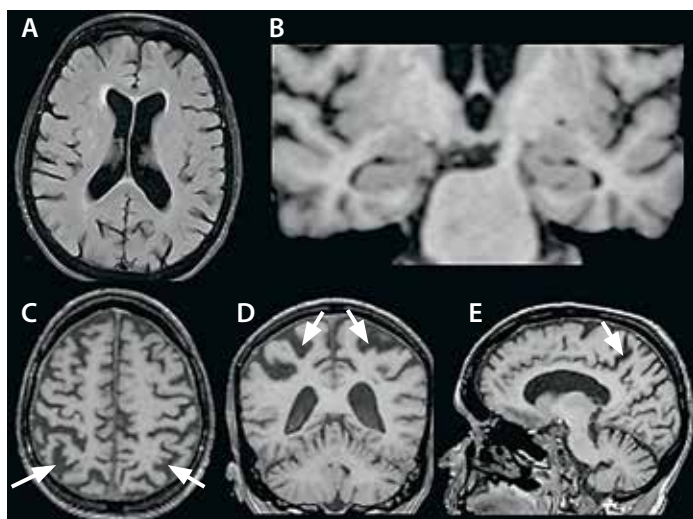
Seulontatutkimuksissa käytetään apuna validoituja haastatteluja ja testilomakkeita, jotka ovat saatavilla Suomen Muistiasiantuntijoiden kotisivuilta (www.muistiasiantuntijat.fi). Oirekuva kartoitettaessa tukena ovat muistikyselylomakkeet tutkittavalle ja läheiselle. Työelämässä olevalta on hyvä pyytää työterveyshuollon kautta työnantajan tai esimiehen kuvaus työssä selviytymisestä. Työikäisen kognitiivisten oireiden kartoittamisessa apuna voidaan käyttää Työterveyslaitoksessa kehitettyä Työssä muistaminen -kysymyssarjaa (15). Kysymyssarjan tulosten tulkinnassa voi lisäksi hyödyntää Työikäisten muisti -tutkimushankkeessa kerättyä vertailuaineistoa (16).

CERAD. Tiedonkäsittelyn ongelmien seulontamenetelmänä perusterveydenhuollossa käytetään kognitiivista CERAD-tehtäväsarjaa (www.cerad.fi) (14). Aiemmin yleisesti käytetty Mini-Mental State Examination- (MMSE) tai MoCA-seulontatestien herkkyys tunnistaa varhaisia tiedonkäsittelyn ongelmia on heikompi. Käytettäessä pelkästään niitä seulontamenetelmänä ei Alzheimerin taudin varhaisia tiedonkäsittelyn ongelmia saada esille riittävän hyvin. MMSE sisältyy CERAD-tehtäväsarjaan. CERAD-tehtäväsarjan tämänhetkiset suomalaiset normiarvot alkavat 63-vuotiaista. Tutkittava lähetetään muistipoliklinikkaan tai muistisairauksien asiantuntijalääkärille, jos a) tulos on poikkeava yhdessä CERAD-tehtäväsarjan viivästetyn muistin osiossa (esimerkiksi sanallistan viivästetyssä palautuksessa, tunnistamisessa tai kokonaismuistissa) ja anamneesi antaa aiheen epäillä varhaista Alzheimerin tautia tai b) CERAD-testitulos jää poikkeavaksi missä tahansa kahdessa tai useammassa testiosiossa. Kognitiivisten seulontatestien käyttöön liittyy tiettyjä

rajoituksia. Osa tutkittavista kuten työikäiset, harjaantuneet ja korkeasti koulutetut voivat suoriutua normaalisti CERAD-tehtäväsarjasta, vaikka anamnestisten tietojen perusteella (esimerkiksi uuden asian oppimisen ja muistamisen vaikeutuminen, työssä selviytymisen, toimintakyvyn tai kiinnostuksen taantuminen), on aihetta epäillä alkavaa Alzheimerin tautia. Tässä tilanteessa, huolimatta normaalista suoriutumisesta CERAD-tehtäväsarjassa, heidän ohjaamisensa tarkentavaan neuropsykologiseen tutkimukseen on useammin aiheellista (8). Hyvin iäkkäillä tai vähän koulutetuilla seulontatestien tulos voi jäädä katkaisurajaa heikommaksi, vaikkei aivosairaudesta olisikaan kyse. Muistipoliklinikan lääkärin arvio ja muut haastattelut ovat erotusdiagnostiikan tukena tässä tilanteessa.

Toimintakyky. Hoitaja haastattelee läheisen tutkittavan päivittäisen toimintakyvyn kartoittamiseksi käyttäen apuna Alzheimer's Disease Co-operative Study Activity of Daily Life -haastattelua (ADCS-ADL) (8). ADCS-ADL-haastattelun pistemäärä yli 70 kuvastaa varsin normaalia toimintakykyä (maksimi pistemäärä 78 pistettä). Varhaisvaiheen Alzheimerin tautia sairastavalla toimintakyky kuvantuu hyvänä. ADCS-ADL-haastattelusta on muokattu versio toimintakyvyn lievien muutosten kartoittamiseen (Alzheimer's Disease Co-operative Study ADL Scale for Mild Cognitive Impairment, ADCS-ADL-MCI24) (17), jota käyttäen toimintakyvyn muutoksia varhaista Alzheimerin tautia sairastavilla on voitu tunnistaa enemmän kuin verrokeilla (**TAULUKKO 2**). Tämä versio ei ole kuitenkaan ollut laajassa käytössä kliinisessä työssä.

Neuropsykiatristen oireiden eli käyttäytymisen ja tunne-elämän muutosten kartoituksessa voidaan käyttää sekä tutkittavan itsensä että läheisten täyttämiä kyselyjä. Masennusoireiden kartoituksessa suositetaan käytettäväksi iäkkäimmille GDS-15-lomaketta ja kaikenikäisille Cornellin masennusasteikkoja tai Beckin Depression Inventorya. Levottomuuden ja ahdistusoireiden arviointiin voidaan käyttää Cohen–Mansfieldin levottomuusasteikkoa ja neuropsykiatristen oireiden arvioinnissa NPI-haastattelulomakkeita (8). Cornell-, Cohen–Mansfield- tai NPI-haastattelut tekee hoi-



KUVA 1. Aivojen magneettikuva Alzheimerin taudin posteriorinen kortikaalinen atrofia -muotoa sairastavalla henkilöllä. Kuvassa nähdään posteriorista kortikaalista atrofiaa (nuolet), mutta ei merkittävää hippokampusatrofiaa tai merkittävää verisuoniperäistä muutosta.

taja tutkittavan hyvin tuntevalle läheiselle, joka arvioi tutkittavan käyttäytymisen oireita.

Laboratoriokokeet ja muut tutkimukset. Henkilöllä, jolla epäillään varhaista Alzheimerin tautia, tulee kartoittaa myös laboratoriokokein tiedonkäsittelyä osaltaan heikentävät mahdolliset muut syyt sekä sydän- ja verisuonitautien riskitekijät. Perusverenkuva, lasko, natrium, kalium, kalsium, kreatiini, ALAT, veren glukoosipitoisuuden paastoarvo, tyreotropiini, aktiivinen B12-vitamiini, folaatti, albumiini (tarvittaessa GT/CDT, syfiliskoe), lipidiprofiili, EKG ja tarvittaessa myös keuhkojen röntgenkuvaus suositetaan tutkittavaksi ennen lähettämistä lisätutkimuksiin (18).

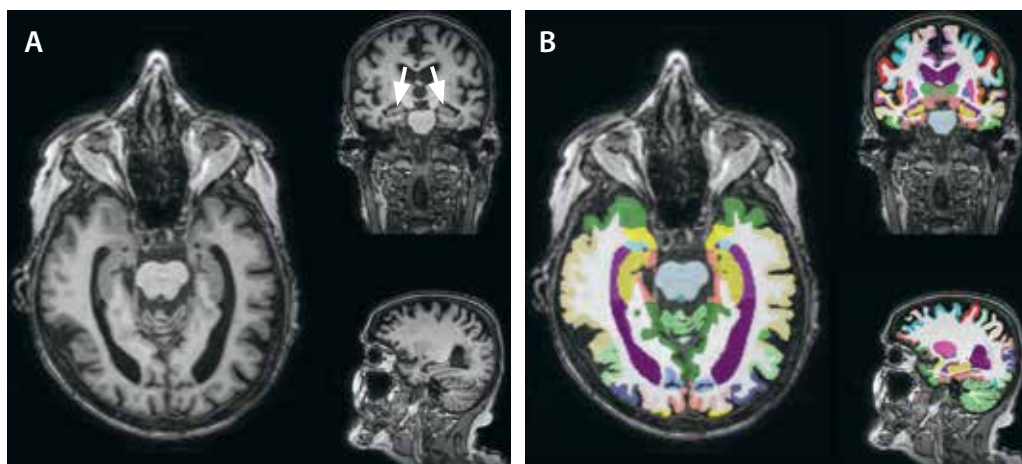
Varhaisdiagnostiikka – lisätutkimukset muistipoliklinikassa

Magneettikuvaus. Jos edellä mainittujen seurantatutkimusten perusteella epäillään varhaista Alzheimerin tautia, aivojen rakenteellinen kuvantaminen on keskeisin lisätutkimus muistipoliklinikassa. Ensisijaisesti suositellaan magneettikuvausta (19). Diagnoosia tukevia löydöksiä pään magneettikuvassa ovat sisemmän ohimolohkon, erityisesti hippokampuksen ja entorinaalisen kuorikerroksen kuduskato sekä yleinen sentraalinen ja kortikaalinen atrofia. Hippokampuksen kuduskadon luokittelussa on perinteisesti käytetty T1-painotteista kolmi-

ulotteista kuvaussekvenssiä, silmämääräistä arviointia ja apuna Scheltensin ym. laatimia mallikuvastoja (20). Erotusdiagnostisesti tärkeissä hyvänlaatuisissa muistioireissa hippokampus säilyy normaalina. Alzheimerin taudissa voi esiintyä myös posteriorista atrofiaa (**KUVA 1**), joka on tyypillisempää nuorempana sairastuvilla. Posteriorisen kortikaalisen atrofian arviointia varten on kehitetty neliportainen luokitus ja mallikuvasto, jossa huomiota kiinnitetään erityisesti gyrus cingulin takaosan, praecuneuksen ja päälakilohkojen atrofiaan (21).

Erityisesti ikääntyneillä pienten aivoverisuonten taudissa voi varhaisessa Alzheimerin taudissa esiintyä valkean aineen muutoksia magneettikuvassa. Niiden luokitteluun käytetään modifioitua Fazekasin neliportaista luokittelua (22). Samanaikaisesti Alzheimerin taudin kanssa voi esiintyä myös aivoverenkiertosairauden magneettikuvausmuutoksia, esimerkiksi kortikaalisia tai lakunaarisia infarkteja ja niihin assosioituvia muistioireita (23).

Aivan viime vuosina lääkärin avuksi on tullut tekoälyn pohjautuvia menetelmiä aivorakenteiden automatisoituun mittaamiseen, ja ne mahdollistavat objektiivisemmän ja toistettavamman kuvien tulkinnan. Kuduskadon automatisoituun määrittämiseen on olemassa jo työkalu (**KUVA 2**) (24). Tämä analyysimenetelmä on käytössä joissakin erikoissairanhoidon muistipoliklinikoissa.



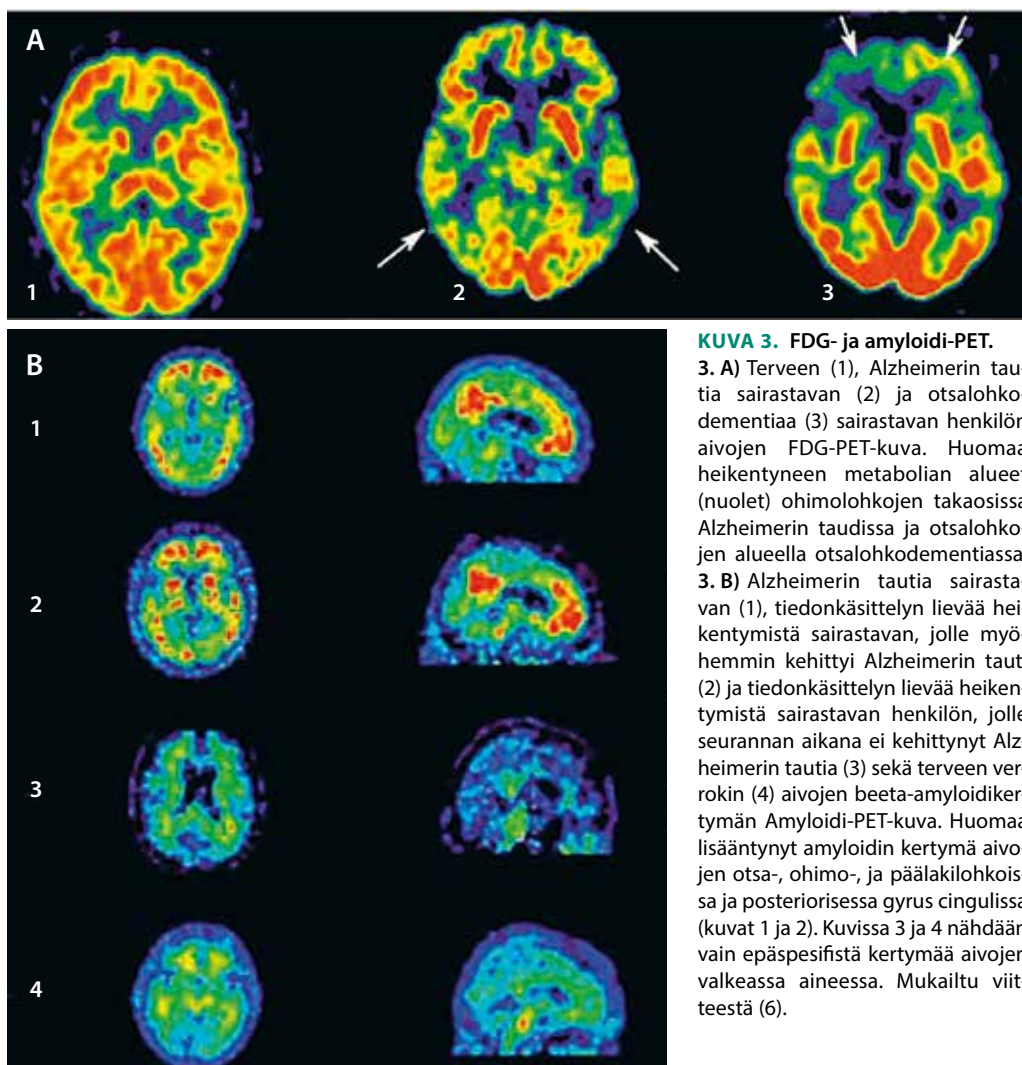
KUVA 2. A) Magneettikuvassa tyypilliseen Alzheimerin tautiin liittyvää hippokampusatrofiaa (nuolet) kohtalaisena (Scheltens Gr 2), yleistä kortikaalatrofiaa sekä kohtalainen krooninen verisuoniperäinen muutos valkeassa aineessa (Fazekas luokka 2). B) Saman potilaan magneettikuva analysoituna automatisoidulla ohjelmalla. Eri virit osoittavat automaattiohjelman segmentoituja aivoalueita.

Neuropsykologinen tutkimus. Alzheimerin taudin varhaisdiagnoosissa tarvitaan tarkentavaa laajaa neuropsykologista tutkimusta erityisesti Alzheimerin taudin epätyypillisistä oireista kärsiville sekä lievistä mutta systemaattisista kognitiivisista oireista kärsiville työikäisille ja korkeasti koulutetuille. Erotusdiagnoosiikka muiden tiedonkäsittelyyn vaikuttavien tilojen suhteen on heillä vaikeaa (25,26). Neuropsykologisessa tutkimuksessa saadaan CERAD-kehittäjäsarjaa paremmin esille sekä tyypillisen että epätyypillisen Alzheimerin taudin varhaispiirteet. Se on hyödyllinen tiedonkäsittelyongelmien erotusdiagnoosissa sekä työkykyarvioissa.

Selkäydinnestenäytetutkimukset. Jos neuropsykologisen tarkentavan tutkimuksen ja aivojen magneettikuvauksen jälkeen on edelleen epäily Alzheimerin taudista, muistipoliklinikan lääkärin harkinnan perusteella suositellaan lisätutkimuksena selkäydinnestenäytteen tutkimusta, josta perustutkimusten lisäksi määritetään beeta-amyloidi 42:n, taun ja fosforyloituneen taun (p-tau) pitoisuudet. Beeta-amyloidi 42:n pitoisuus on pienentynyt ja p-tau:n suurentunut useimmilla Alzheimerin tautia sairastavista mutta ei aina (27). Tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että tau-pitoisuus voi suurentua useissa aivosairauksissa ja selkäydinnesteen beeta-amyloidi 42:n vähäisempikin pitoisuuden pienentyminen voi viitata Alzheimerin taudin

riskiin. Tämän vuoksi normaalin selkäydinnesteen beeta-amyloidi 42 -pitoisuuden raja-arvoa tullaan nostamaan (27).

PET. Muistiasiantuntijalääkärin harkinnan mukaan on mahdollista tehdä aivojen positroniemissiotomografia (PET). Kuvaus on saatavilla yliopistosairaaloista ja joistain keskussairaaloista. Yleisemmässä käytössä on fluorodeoksiglukoosi-PET eli FDG-PET, jossa alkuvaiheen Alzheimerin taudissa havaitaan glukoosiaineenvaihdunnan vähentyneen (hypometabolian) päälaki- ja ohimolohkojen kuorikerroksella sekä posteriorisen gyrus cingulin ja sisemmän ohimolohkon alueella (KUVA 3). Myöhemmässä vaiheessa hypometabolian todetaan myös otsalohkoissa. Hypometabolian laajuus ja alueet vaihtelevat yksilöiden välillä, ja puolieroja voidaan havaita erityisesti varhaisessa Alzheimerin taudissa (28). FDG-PET:n tarkkuus on heikko mutta herkkyys hyvä Alzheimerin taudin diagnostiikassa. Myös muissa muistisairauksissa ja psykiatrisissa sairauksissa havaitaan metabolisia muutoksia, mutta niiden jakauma on erilainen kuin Alzheimerin taudissa (29). Jos kyseessä on tutkittava, jonka aivojen rappeumamuutokset eivät ole vielä kovin merkittäviä ja diagnoosia ei ole voitu muutoin asettaa, FDG-PET:tä voidaan harkita. Tällaisia tilanteita voi tulla eteen esimerkiksi alkuvaiheen otsa-ohimolohkorappeumien ja Alzhei-



KUVA 3. FDG- ja amyloid-PET.

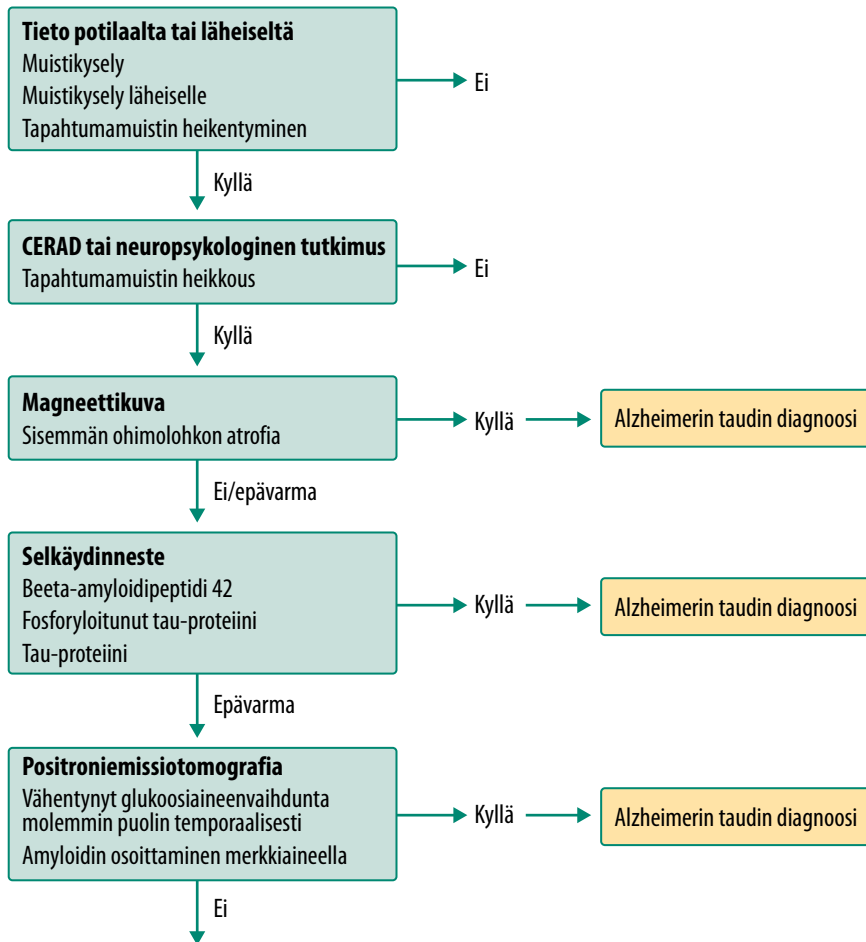
3. A) Terveen (1), Alzheimerin tautia sairastavan (2) ja otsalohkodementiata (3) sairastavan henkilön aivojen FDG-PET-kuva. Huomaa heikentyneen metabolian alueet (nuolet) ohimolohkojen takaosissa Alzheimerin taudissa ja otsalohkojen alueella otsalohkodementiassa. **3. B)** Alzheimerin tautia sairastavan (1), tiedonkäsittelyn lievää heikentymistä sairastavan, jolle myöhemmin kehittyi Alzheimerin tauti (2) ja tiedonkäsittelyn lievää heikentymistä sairastavan henkilön, jolle seurannan aikana ei kehittynyt Alzheimerin tautia (3) sekä terveen verrokin (4) aivojen beeta-amyloidikertymän Amyloid-PET-kuva. Huomaa lisääntynyt amyloidin kertymä aivojen otsa-, ohimo-, ja päälakilohkoissa ja posteriorisessa gyrus cingulissa (kuvat 1 ja 2). Kuvissa 3 ja 4 nähdään vain epäspesifistä kertymää aivojen valkeassa aineessa. Mukailtu viitteestä (6).

merin taudin erotusdiagnostiikassa tai varhaisen Alzheimerin taudin ja mahdollisesti muun tiedonkäsittelyongelman aiheuttajan kuin aivorappeumasairauden erotusdiagnostiikassa.

Amyloid-PET:n (KUVA 3) herkkyys tunnistaa Alzheimer-potilaat verrokeista on melko heikko, koska normaalistikin ikääntyneillä esiintyy amyloidikertymää. Amyloid-PET on tutkimuskäytössä, mutta kliinisessä käytössä sen saatavuuden ja kalleuden vuoksi sitä on käytetty varsin harkiten yksittäisissä tapauksissa. Amyloid-PET:tä voisi harkita erityistapauksissa nuorehkoille potilaille, joille on muutoin vaikeaa tehdä erotusdiagnostiikkaa ja diagnoosiin on päästävä. Heillä amyloidikertymän

on todettu liittyvän Alzheimerin taudin riskiin (28,29).

Keskeiset työkalut ja tutkimusten eteneminen Alzheimerin taudin varhaiseen tunnistamiseen esitetään KUVASSA 4. Mikäli lisätutkimusten jälkeen muistipoliklinikan lääkäri katsoo, ettei varhaista AT:tä ole voitu täysin sulkea pois negatiivisista tuloksista huolimatta (esimerkiksi diagnostiikkaa vaikeuttavan vaikean psykiatrisen oireyhtymän, lääkityksen tai raja-arvoisten merkkiainetulosten vuoksi), päädytään usein seurantaan. Tällöin neuropsykologinen tutkimus esimerkiksi vuoden päästä voi selvittää tilannetta, kun muut hoidettavat syyt ovat hallinnassa.



KUVA 4. Alzheimerin taudin tunnistus ja tutkimusten eteneminen (8). Joskus diagnostisten tutkimusten tulokset ovat ristiriitaisia tai muut hoidettavat tilat vaikeuttavat erotusdiagnostiikkaa. Joskus tällaisissa perusteellisestikin tutkituissa tapauksissa ja jos edelleen epäillään alkavaa Alzheimerin tautia, neuropsykologinen seurantatutkimus noin vuoden kuluttua voi olla tarpeen. Merkkiainetutkimukset eivät myöskään ole täysin spesifisiä ja sensitiivisiä tunnistamaan varhaista Alzheimerin tautia.

Tulevaisuuden mahdollisuuksia diagnostiikan tueksi

Nykyisin käytettävät merkkiaineet tukevat usein Alzheimerin taudin varhaisdiagnostiikkaa, mutta eivät ole kuitenkaan tarkkoja tai täysin herkkiä sairaudelle (1). Tutkimustulosten, välillä ristiriitaistenkin, tulkinta vaatii asiantuntijuutta ja osa nykyisistä merkkiainetutkimuksista on kalliita (1). Pyrkimyksenä on kehittää tautispesifisiä biologisia merkkiainetutkimusmenetelmiä ja siirtä diagnostiikassa kliinisen kuvan pohjalta tehdystä diagnoosista etiologiapohjaiseen diagnostiikkaan (24). Uusista

tutkimuksen kohteena olevista menetelmistä seerumin neurofilamenttitutkimus tai plasman tau-pitoisuuden määrittäminen saattavat tulla kliiniseen käyttöön seuraavaksi (27). Muitakin mahdollisuuksia kehittää varhaisdiagnostiikkaa tutkitaan. Geneettistä tutkimusta ei toistaiseksi Alzheimerin taudin diagnostiikassa tai lääkeshoidon suunnittelussa käytetä. Tulevaisuudessa kuitenkin etiologian selvittelyssä genetiikalla tulee olemaan suurempi merkitys ja lääkehoidon suunnittelussa voi olla merkitystä esimerkiksi APOε4-alleeliprofiilin määrittämisellä (30).

Lopuksi

Kognitiivinen CERAD-tehtäväsarja oikein käytettynä ja laaja neuropsykologinen tutkimus toimivat hyvin varhaisen Alzheimerin taudin tunnistuksessa. Biologiset merkkiainetutkimukset toimivat diagnostiikan tukena. Varhaisen Alzheimerin taudin hoitomahdollisuus edellyttää myös diagnostiikan varhentamista (5). Varhainen diagnoosi säästää hoidon kustannuksia, ja sen perusteella pystymme rakentamaan hyvän hoitopolun, tukemaan paremmin sairastunutta ja perhettä sekä säilyttämään heidän elämänlaatussa. Terveystieteiden ja yhteiskunnalta edellytetään tutkimustoimenpiteiden arviointia ja resursointia. ■

ANNE M. KOIVISTO, LT, ma professori ja ylilääkäri
Itä-Suomen yliopisto, Kliinisen lääketieteen yksikkö, Neurologia ja Kys, Neurokeskus, Neurologia

TEEMU PAAJANEN, PsT, johtava psykologi, neuropsykologian erikoispsykologi
Työterveyslaitos, Työkyky ja työurat -yksikkö

JUHA RINNE, LT, professori
PET-keskus, Turun yliopisto ja Neurotoimialue Tyks

LAURA HOKKANEN, PsT, professori
Psykologian ja logopedian osasto, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

RITVA VANNINEN, LT, professori, ylilääkäri
Itä-Suomen yliopisto, Kliinisen lääketieteen yksikkö, Radiologia ja Kys, Kuvantamiskeskus, Radiologia

SANNA-KAISA HERUKKA, LL, FT, laboratorion johtaja
Itä-Suomen yliopisto, Kliinisen lääketieteen yksikkö, Neurologia, Biomarkerilaboratorio ja Kys, Neurokeskus, Neurologia

JYRKI LÖTJÖNEN, TKT, tutkimusjohtaja, dosentti
Combinostics Oy, Aalto-yliopisto

MERJA HALLIKAINEN, LT, tutkimusjohtaja
Itä-Suomen yliopisto, Kliinisen lääketieteen yksikkö, Neurologia, Aivotutkimusyksikkö

Ydinasiat

- ▶ Alzheimerin taudin varhaispiirteet on osattava tunnistaa.
- ▶ Tutkittava ohjataan seulontatutkimuksiin jo Alzheimerin taudin varhaisvaiheessa.
- ▶ Seulontatutkimuksissakin käytetään hyväksi todettuja, tarpeeksi herkkiä menetelmiä, kuten CERAD-tehtäväsarjaa.
- ▶ Varhaisdiagnostiikassa tarvitaan asiantuntemusta.
- ▶ Riittävä ja asiantunteva terveydenhuollon resurssi, yhteistyö ja verkostoituminen terveydenhuollon eri toimijoiden välillä ovat tärkeitä.

SIDONNAISUUDET

Anne M. Koivisto: Apuraha (Novartis), luento-/asiantuntijapalkkio (Allergan, Nutricia), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Nutricia)

Teemu Paajanen: Ei sidonnaisuuksia

Juha Rinne: Luento-/asiantuntijapalkkio (Herantis Pharma Oy, MSD Oy, Orion Pharma Oy), muut sidonnaisuudet (Clinical Research Services Turku – CRST Oy)

Laura Hokkanen: Ei sidonnaisuuksia

Ritva Vanninen: Ei sidonnaisuuksia

Sanna-Kaisa Herukka: Luento-/asiantuntijapalkkio (Roche, Orion, Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis)

Jyrki Lötjönen: Luento-/asiantuntijapalkkio (If-vakuutusyhtiö, Merck, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Itä-Suomen yliopisto), muut sidonnaisuudet (Osakeet/optiot Combinostics Oy)

Merja Hallikainen: Ei sidonnaisuuksia

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJAT

Perttu J. Lindsberg ja Juha Rinne

SUMMARY

Early recognition of Alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD) is a continuum from asymptomatic stage through prodromal AD to dementia. AD can be diagnosed in the prodromal stage when a person has only mild cognitive impairment. In primary care, we recommend to use the CERAD neuropsychological test battery instead of MMSE to detect minor cognitive problems related to prodromal AD. Further examinations like brain MRI and neuropsychological examination are carried out at memory polyclinics. Cerebrospinal fluid protein analysis, FDG-PET and amyloid PET examinations can help in the differential diagnosis of AD. In this article, we describe early symptoms of AD and methods to diagnose AD in the prodromal stage.

KIRJALLISUUTTA

1. Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, ym. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol* 2017;16:661–76.
2. Dubois B, Padovani A, Scheltens P, ym. Timely diagnosis of Alzheimer's disease: a literature review on benefits and challenges. *J Alzheimers Dis* 2016;49:617–31.
3. Morris JC, Blennow K, Froelich L, ym. Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: recommendations. *J Int Med* 2014;275:204–13.
4. Hongisto K, Väättäinen S, Martikainen J, ym. Self-rated and caregiver-rated quality of life in Alzheimer disease with a focus on evolving patient ability to respond to questionnaires: 5-year prospective ALSO-VA cohort study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015;23:1280–9.
5. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, ym. LipiDiDiet clinical study group. 24-month intervention with a specific multivitamin in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:965–75.
6. Erkinjuntti T, Remes A, Rinne J, Soininen H, toim. Muistisairaudet. 2. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015.
7. Bature F, Guinn BA, Pang D, Pappas Y. Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. *BMJ Open* 2017;7:e015746.
8. Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykiatrian Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 [julkaistu 27.1.2017]. www.kaypahoito.fi.
9. Hallikainen I, Hongisto K, Välimäki T, ym. The progression of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease during a five-year follow-up: Kuopio ALSOVA study. *J Alzheimers Dis* 2018;61:1367–76.
10. Remes A, Turunen J, Ala-Mursula L. Työikäisten muistipulmat vaativat kohdennettua selvittelyä: muistipoliklinikan lähetekäytännöt arviointitutkimuksen kohteena. *Suom Lääkäril* 2012;67:2535–40.
11. Hallikainen M, Mönkäre R, Nukari T, toim. Muistisairaan hoidon hyvät käytännöt. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017.
12. Cummings JL, Dubois B, Molineuvo JL, ym. International work group criteria for the diagnosis of Alzheimer disease. *Med Clin North Am* 2013;97:363–8.
13. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, ym. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations for the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:270–9.
14. Hänninen T, Pulliainen V, Sotaniemi M, ym. Muistisairauksien tiedonkäsittelymuutosten varhainen toteaminen uudistetulla CERAD-tehtäväsarjalla. *Duodecim* 2010;126:2013–21.
15. Kuikka P, Akila R, Pulliainen V, Salo J. Työssä muistaminen -kysymyssarja. Helsinki: Työterveyslaitos. https://www.ttl.fi/wp-content/uploads/2018/05/Tyossa_muistaminen_kysymyssarja-1.pdf.
16. Paajanen T, Hublin C. Työikäisten muisti – muistioireiden kartoittaminen työterveyshuollossa. Helsinki: Työterveyslaitos 2018. https://www.tsr.fi/documents/20181/336648/113260-loppuraportti-Ty%C3%B6ik%C3%A4isten-muisti_TSR_loppuraportti+PDF.pdf.
17. Pedrosa H, De Sa A, Guerreiro M, ym. Functional evaluation distinguishes MCI patients from healthy elderly people – the ADCS/MCI/ADL scale. *J Nutr Health Aging* 2010;14:703–9.
18. Muistisairaan hoito- ja palveluketju Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin alueella – hyvät hoitokäytännöt. Lääkärin tietokannat: hoitoketjut. Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri 2012 [päivitetty 9.10.2012]. www.terveysportti.fi.
19. Vanninen R, Mäntylä R, Salonen O, ym. Muistipotilaan aivojen kuvantaminen. *Duodecim* 2011;127:2615–26.
20. Frisoni GB, Weiner MW. Alzheimer's disease neuroimaging initiative special issue. *Neurobiol Aging* 2010;3:1259–62.
21. Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, ym. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol* 2011;21:2618–25.
22. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:351–56.
23. Dallaire-Theroux C, Callahan BL, Potvin O, ym. Radiological-pathological correlation in Alzheimer's disease: systematic review of antemortem magnetic resonance imaging findings. *J Alzheimers Dis* 2017;57:575–601.
24. Koikkalainen J, Rhodius-Meester H, Tolonen A, ym. Differential diagnosis of neurodegenerative diseases using structural MRI data. *Neuroimage Clin* 2016;11:435–49.
25. Jokinen H, Hänninen T, Ylikoski R, ym. Ete-nevien muistisairauksien varhainen tunnistaminen – neuropsykologinen näkökulma. *Suom Lääkäril* 2012;67:1816–22.
26. Winqvist S, Moilanen V. Muistihäiriöpotilaan kognition tutkiminen – muutakin kuin MMSE. *Suom Lääkäril* 2017;72:1073–8.
27. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, ym. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:535–62.
28. Mosconi L, Mc Hugh PF. FDG- and amyloid-PET in Alzheimer's disease: is the whole greater than the sum of the parts? *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55:250–64.
29. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, ym. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. Dual publication. *Alzheimers Dement* 2013;9:e1–16.
30. Kennedy RE, Cutter GR, Schneider LS. Effect of APOE genotype status on targeted clinical trials outcomes and efficiency in dementia and mild cognitive impairment resulting from Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10:349–59.